

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

1492

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges LEFRANC

De la Faculté de Médecine de Paris
Interne de l'Hôpital Départemental de la Seine
Pharmacien de la Faculté de Pharmacie de Paris
Né le 18 Novembre 1909 à Nanterre (Seine)

LE TRAITEMENT IODOTHÉRAPEUTIQUE

DES

MALADIES RHUMATISMALES ET CARDIO-VASCULAIRES

PAR LES DÉRIVÉS IODO-SALICYLÉS

ET IODO-PHÉNOLÉS DE L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges LEFRANC

De la Faculté de Médecine de Paris
Interne de l'Hôpital Départemental de la Seine
Pharmacien de la Faculté de Pharmacie de Paris
Né le 18 Novembre 1909 à Nanterre (Seine)

LE TRAITEMENT IODOTHÉRAPEUTIQUE

DES

MALADIES RHUMATISMALES ET CARDIO-VASCULAIRES

PAR LES DÉRIVÉS IODO-SALICYLÉS

ET IODO-PHÉNOLÉS DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

LE DOYEN TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER ... Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.)... Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.

MM.

GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 MARCHAL..... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES...	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.)...		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE ..			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*Qu'ils trouvent ici l'expression
de ma profonde affection et de ma
vive reconnaissance.*

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A LEUR FILS JEAN-PIERRE

MON NEVEU ET FILLEUL

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

*Respectueux hommage de notre
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Membre de l'Académie de Médecine de Paris
Professeur à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Pour le bienveillant intérêt qu'il
n'a cessé de nous témoigner au cours
de nos années d'Internat.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR EN PHARMACIE
P. BOUCHEREAU

*Qui fut notre guide pour la partie
pharmacologique et thérapeutique
de ce travail.
Sentiments de cordial dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. MORLAAS

Ancien chef de Clinique à la Faculté de Paris

*Qui nous a fourni une abondante
documentation médicale.
Témoignage de vive gratitude.*

A NOS MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN LACAPÈRE

Ancien chef de Clinique de la Faculté de Paris
Chargé d'un service des Maladies Rhumatismales aux Armées

A NOTRE TRÈS CHER MAÎTRE
LE DOCTEUR MARCEL SÉNÉCHAL

Chirurgien de l'Hôpital de la Seine
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de respectueux
attachement et de profonde recon-
naissance pour la bienveillante
sollicitude qu'il nous a toujours
témoignée et pour l'enseignement
précieux que nous avons reçu dans
son service.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE MARTY

Médecin-Chef du 21^e Régiment de Tirailleurs Algériens

*En souvenir de ces premiers mois
de guerre passés sous son commandement
et en témoignage de respectueuse gratitude.*

A NOS MAÎTRES
DE L'HOPITAL DÉPARTEMENTAL
DE LA SEINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS DAINVILLE
Médecin de l'Hôpital Départemental de la Seine

*Hommage très respectueux et très
reconnaissant.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND FRANÇAIS
Chirurgien de l'Hôpital Départemental de la Seine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre recon-
naissance pour les marques de bien-
veillance qu'il a bien voulu nous
témoigner et pour l'enseignement
que nous avons reçu de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LASNIER
Médecin de l'Hôpital Départemental de la Seine

*Qui fut pour nous un guide pré-
cieux et voulut bien souvent nous
honorer de sa confiance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHAUD
Médecin de l'Hôpital Départemental de la Seine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait profiter de son
fructueux enseignement jusqu'à notre
rappel aux armées. Témoignage de
vive gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PELLETIER

Médecin de l'Hôpital Départemental de la Seine
Président de l'Association des anciens Internes de l'Hôpital de Nanterre

*Que nous tenons à remercier pour
les précieux conseils qu'il nous a
donnés et pour la bienveillante
sympathie dont il nous a toujours
honoré.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇAIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR HUET

A MONSIEUR LE DOCTEUR ENGEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR PELIZZA

A MONSIEUR LE DOCTEUR CASALIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAHEN

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES BORY

*Qui fut notre aîné à la salle de
garde en témoignage de respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUROULLEC

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre cordiale sympathie et de notre
sincère amitié,*

A MES CAMARADES D'INTERNAT

En souvenir de belles années...

A MES AMIS

LE LIEUTENANT CLAUDE MAURY
ET LE DOCTEUR BERNARD DEVILLIERS

INTRODUCTION

Après les avertissements formulés en 1926 par F. FRANÇON sur la fréquence des maladies rhumatismales et leur importance sur le plan social, d'éminents Rhumatologues ont établi des rapports très circonstanciés sur les moyens de lutter contre ces nombreuses affections. Ils ont fait état des heureuses dispositions prises en Angleterre, aux États-Unis, en Suède, en Hollande ; et récemment fut créé au Ministère de la Santé Publique une section de rhumatisme au Conseil supérieur de l'Hygiène.

Les rhumatismes prenaient alors rang à côté de la Tuberculose, de la Syphilis et du Cancer parmi les grandes maladies sociales.

Une des premières préoccupations de cette commission fut de grouper Rhumatisme et Cardiologie. Aussi avons-nous cru bon de suivre cette directive et de faire bénéficier de la même thérapeutique les manifestations rhumatismales et cardiovasculaires.

En effet, dès 1938, nous avons été informés que certains services de Rhumatologie des Hôpitaux utilisaient de nouveaux composés iodés : les dérivés iodosalicylés et iodophénolés de l'hexaméthylène tétramine.

Intéressé par les résultats obtenus, nous avons voulu dans ce travail, après avoir exposé sommairement les principales médications employées jusqu'ici dans les maladies rhumatismales, faire l'étude pharmacologique et clinique de quelques-uns de ces composés.

PLAN

CHAPITRES

- I. Médicaments utilisés jusqu'ici pour le traitement des maladies rhumatismales en dehors des composés iodés.
- II. Généralités sur l'Iodothérapie par les iodures alcalins et les iodures d'ammoniums quaternaires simples dérivant de l'hexaméthylène-amine.
- III. Étude spéciale des dérivés iodosalicylés et iodophénolés de l'hexaméthylène-amine.
- IV. Observations médicales relatives à l'utilisation de ces composés.
- V. Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

MÉDICAMENTS UTILISÉS JUSQU'ICI POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES RHUMATIS- MALES EN DEHORS DES COMPOSÉS IODÉS.

Nous citerons le salicylate de soude, les analgésiques et anesthésiques, le soufre, l'histamine et les sels d'or.

Le salicylate de sodium est le médicament d'attaque dans la maladie de Bouillaud.

A-t-il comme l'ont cru certains auteurs un pouvoir spécifique sur le rhumatisme articulaire aigu ?

Germain SÉE qui l'introduisit en France en 1877, tout en affirmant la haute valeur de ce médicament écrivait « qu'il ne combat en réalité que la douleur et la fluxion articulaire ».

La triple action analgésique, antithermique et antiinfectieuse du salicylate de soude a fait depuis cette date l'objet de nombreux travaux basés sur la comparaison entre malades traités ou non par

ce produit ; et une importante discussion eut lieu à ce sujet à la société médicale des Hôpitaux de Paris le 10 décembre 1937. LIAN et PACQUET, d'accord avec NOBÉCOURT et LESNÉ, tout en admettant que le salicylate influence certainement les douleurs et la température, pensent qu'il est peu efficace dans la prévention et le traitement des complications cardiaques.

Les propriétés pharmacologiques mentionnées dérivent de sa constitution chimique d'acide phénol. Mais la neutralisation de l'acide salicylique par la soude pour lui enlever sa causticité et augmenter sa solubilité dans l'eau, diminue considérablement ses propriétés antiseptiques.

Il en est de même en ce qui concerne les phénates alcalins. Le pouvoir antigénétique du salicylate de soude, étudié à plusieurs reprises et spécialement par DELAUNEY dans sa thèse : « Action sur les microbes des substances phénoliques », étude particulière des acide aldéhyde et alcool salicylique et de leurs dérivés mono et dihalogénés paraît être 10 à 12 fois moindre que celui de l'acide salicylique et 8 à 10 fois inférieur à celui du phénol.

Aussi les doses d'utilisation dans la maladie de Bouillaud doivent elles être très élevées, de l'ordre de 15 à 20 grammes par jour chez l'adulte pour marquer une activité anti-infectieuse suffisante. Les analgésiques : antipyrine, aminopyrine, phénacétine, exalgin, acide acétylsalicylique, salophène sont des sédatifs de la douleur, utiles dans les myalgies et

arthralgies, mais ils n'apportent pas de modifications aux arthropathies exsudatives ou dégénératives.

Au sujet de l'utilisation de la novocaïne dans certaines arthropathies nous ne pouvons mieux faire que de citer le promoteur de la méthode des infiltrations lombaires, stellaires ou ligamentaires, René LERICHE, qui l'utilise depuis sept à huit ans.

« Il y a des cas, dit-il, où elles font merveille. Presque toujours elles soulagent — je crois que ce sont d'excellents petits moyens que tout le monde devrait connaître mais dont la portée en tout cas est limitée. Dans les monoarthrites j'ai eu des améliorations durables assez semblables à celles que l'on obtient à la hanche en sectionnant le nerf obturateur. C'est peu et c'est beaucoup ; on est si désarmé que la ressource demeure précieuse. A différentes reprises dans ces dernières années nous avons essayé mes aides et moi, FONTAINE, YUNG, FROEHLICH, KUNLIN, l'injection intra-artérielle de novocaïne ; elle n'est pas toujours aisée, surtout au membre supérieur, mais quand elle réussit, l'effet est généralement excellent. L'injection *réchauffe et calme*. Malheureusement il faut les répéter, mais il n'est pas impossible que l'on trouve une substance à action plus durable. »

Le soufre qui appartient depuis longtemps à la thérapeutique antirhumatismale se montre, écrit le Pr LOEPER « comme un mobilisateur actif de l'oxygène, un excitant des combustions donc de la nutrition en général ».

L'auteur insiste « sur le besoin en soufre de toute cellule vivante et indique la proportion importante de celui-ci dans la chondrine des articulations et du cartilage, pouvant jouer un rôle bienfaisant dans les polyarthrites déformantes progressives comme dans de nombreuses maladies par carence soufrée ».

Utilisé sous forme de soufre précipité, soufre colloïdal, dérivés aminés, hyposulfites alcalins, thiophène, il est généralement associé aux dérivés iodés pour le traitement des arthroses ou ostéo-arthrites dégénératives.

A la suite de l'utilisation par MOLLGAARD des sels d'or comme antiinfectieux dans la tuberculose, l'idée vint à Jacques FORESTIER d'employer la chrysothérapie dans les arthrites d'allure inflammatoire. Il rapportait en 1934 que sur 500 malades traités, 70 à 80 % avaient bénéficié d'une amélioration sensible.

Les dérivés auriques utilisés de préférence sont le thiosulfate de sodium et d'or, l'aurothiomalate de sodium, l'aurothioglycolate de calcium et le sulfonate d'aurothiopropanol et de sodium. Le mode d'administration, voie veineuse ou intramusculaire, est variable comme le sont également les doses et la durée du traitement.

Un travail très étudié paru dans la revue du Rhumatisme (février 1939) sous la signature de R. G. SNYDER, Cornélius TOEGER et LE MOYNE KELLY de New-York et portant sur 100 cas de rhumatismes chroniques traités, permet d'avoir une opinion assez

exacte sur cette thérapeutique très vantée au début, fortement dénigrée ensuite et qui malgré ses inconvénients présente une valeur réelle.

Les observations de ces auteurs ont porté sur les rhumatismes inflammatoires, les ostéo-arthrites et les formes mixtes avec des classements divers suivant les âges et les dates d'apparition de la maladie.

Les résultats étaient classés :

1^o En excellents résultats : cessation complète de tous les symptômes subjectifs, disparition du gonflement, retour à l'amplitude normale des mouvements et possibilité de reprise du travail ; ce que nous traduirons par *guérison clinique apparente*.

2^o Bons résultats : diminution de la douleur et du gonflement et augmentation des mouvements des articulations touchées.

3^o Résultats satisfaisants : diminution de la douleur ou du gonflement ou limitation moindre des mouvements articulaires.

4^o Mauvais résultats. Aucune amélioration.

Les excellents résultats sont de l'ordre de 3 à 4 %.

Les bons résultats sont de l'ordre de 12 à 15 %.

Les résultats satisfaisants sont de l'ordre de 30 à 35 %.

Le pourcentage de réactions toxiques est seulement de 17 %.

« Nous avons l'impression, écrivent-ils, que nos résultats auraient été meilleurs si des doses plus grandes avaient été employées, mais les réactions toxiques auraient été plus nombreuses et plus

graves. » « Dans l'état actuel de nos connaissances, la thérapeutique par les sels d'or semble être trop dangereuse pour un emploi courant. Il ne faudrait entreprendre ce traitement que dans les cas réfractaires aux thérapeutiques courantes ; avant le traitement il faudrait expliquer au malade le risque qu'il court. »

L'emploi de l'histamine par voie intra-dermique a été parfaitement réglé par R. WEISSENBACH, L. PERLES et F. FRANÇON qui ont dans le n° 5, 1937, de la revue de Médecine, exposé leur procédé, ses indications et contre-indications avec les résultats cliniques.

F. COSTE l'a utilisé, avec quelques succès, dans la coxarthrie en injections profondes para-articulaires sous le nom de « forage médical de la hanche ». L'idée directrice était de donner un coup de fouet à la circulation régionale à l'aide d'une substance vaso-dilatatrice et de réaliser en petit ce qu'exécute en grand le chirurgien lorsqu'il pratique le forage opératoire d'une coxarthrie.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS SUR L'IODOTHÉRAPIE PAR LES IODURES ALCALINS ET LES IODURES D'AM- MONIUMS QUATERNAIRES SIMPLES DÉRIVANT DE L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE.

En abordant le chapitre de l'iodothérapie nous voudrions insister sur le sens précis qu'il faut donner à la valeur antiseptique de l'iode considéré à l'état métalloïdique ou en combinaison minérale et organique.

L'iode en solution alcoolique ou en solution aqueuse iodo-iodurée, *in vitro*, a un pouvoir microbicide marqué vis-à-vis des principales espèces bactériennes. Mais absorbé par voie buccale avec un excipient quelconque il est transformé dans l'intestin en iodures alcalins et véhiculé sous cette forme dans le torrent circulatoire. Il ne parvient jamais à l'état métalloïde aux foyers infectés, et l'expression retrouvée chez de nombreux auteurs « d'iode naissant » au contact des tissus est une fantaisie sans fondement.

Les iodures alcalins usuels ne sont pas des antiseptiques. Absorbés ou injectés ils sont transformés pour une faible part par le thyroïde en un complexe hormonal, et le reste est éliminé très rapidement surtout par voie rénale. Puisque la voie parentérale est la voie la plus employée dans le traitement des maladies rhumatismales, nous admettrons en définitive que ce sont seulement les dérivés iodés hydrosolubles qui sont introduits dans l'organisme, et nous insisterons sur les caractères essentiels qu'ils doivent présenter : *pouvoir antiinfectieux et action vaso-motrice manifeste.*

Nous ferons donc état au cours de ce mémoire des travaux pharmacologiques de P. BOUCHEREAU qui indiquent que certains composés iodés, vaso-moteurs aux doses habituelles, et doués d'un réel pouvoir antiseptique, sont capables d'agir efficacement dans les diverses manifestations articulaires et cardiovasculaires. Et nous puiserons de larges extraits à la communication faite le 14 juin 1939 à la Société de Thérapeutique « sur Pharmacologie et sort physiologique des dérivés iodés injectables utilisés en thérapeutique. »

La chimie des iodures alcalins et alcalino-terreux étant bien connue, nous mentionnerons que s'ils agissent comme anti-algiques en injections à faibles doses, ils n'améliorent pas d'une façon sensible les arthropathies inflammatoires ou dégénératives ; leur action vaso-motrice ne pouvant s'exercer efficace-

ment qu'à des doses 3 à 4 fois supérieures à celles couramment utilisées.

Le biiodhydrate de méthyl pipérazine que nous avons essayé à plusieurs reprises n'a pas d'action anti-infectieuse ni d'action vaso-motrice aux doses habituelles et ne modifie pas les arthrites aiguës ou chroniques. Il peut produire une action sédative en injections locales lorsqu'il est associé à la novocaïne.

Les iodures de formine employés sous forme de nombreuses spécialités injectables sont principalement l'iodure de méthyle et l'iodure d'éthyle hexaméthylène amine.

Ils résultent de l'action en milieu *alcool et chloroforme* de ces iodures d'alcoyles sur cette amine tertiaire avec formation d'un produit d'addition.

L'iodure de méthyle formine $(CH_2)_6N_4 \cdot CH_3I$ de P. M. 282, étudié chimiquement par WOHL, cristallise en aiguilles blanches prismatiques très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool, se décomposant par chauffage avant d'atteindre leur point de fusion. Il contient 45,03 % d'iode (non 42 % comme on le signale fréquemment) et 49,6 % d'hexaméthylène amine.

En solution aqueuse cet iodure s'hydrolyse très facilement à partir de 45-50° pour donner à une température de 70° de l'iodure d'ammonium et d'urotropine toujours retrouvé dans les ampoules spécialisées avec également de l'aldéhyde formique.

Pour la recherche de l'aldéhyde formique nous utilisons le réactif à la fuchsine incolore (formule de

P. BOUCHEREAU). Le procédé consiste à décolorer la solution de fuchsine à 0 gr. 25 par litre par 2 gr. 50 de sulfite neutre de sodium donnant un liquide de pH 7,4-7,5 qui n'hydrolyse pas l'hexaméthylène amine.

Le réactif habituel obtenu par décoloration de la fuchsine par l'acide chlorhydrique ou sulfurique en présence du bisulfite de soude, fournit un pH de 4 environ qui suffit toujours à libérer le formol de l'héxaméthylène amine et par conséquent à fausser notablement les résultats.

En opérant en milieu hydro-alcoolique (alcool à 75-80) P. BOUCHEREAU a obtenu un produit plus stable bien cristallisé en longues aiguilles blanches, très solubles dans l'eau et ne titrant que 42,4 % d'iode. La solution aqueuse de ce produit additionnée de quelques gouttes de lessive de soude à froid, dégage à chaud d'abondantes vapeurs ammoniacales. De poids moléculaire 299, il correspond d'après cet auteur à un complexe de formule

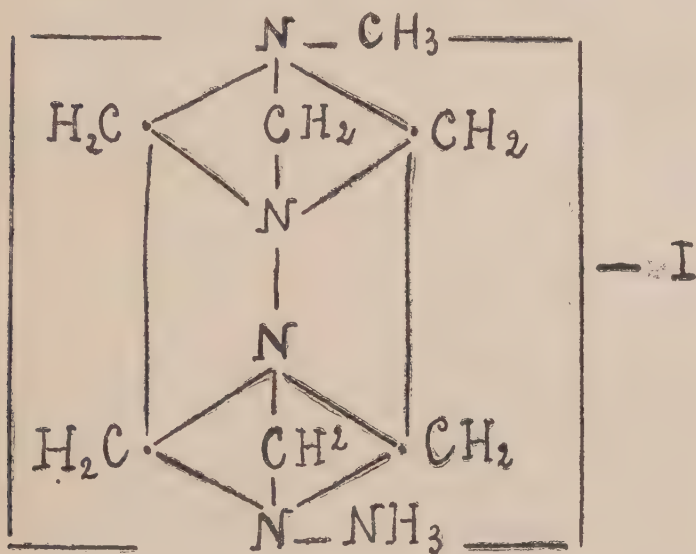


caquant très bien avec la théorie de Werner sur les coordinences des atomes. Dans la formule l'azote est tétracoordonné (1).

Cette opinion est tout à fait conforme à la démonstration faite par G. URBAIN sur la constitution des

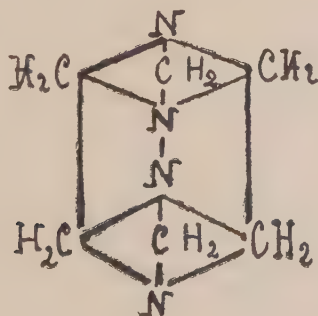
(1) Nous reproduisons en même temps la nouvelle formule de constitution de l'héxaméthylène amine établie par P. Bouchereau, formule

ammoniums quaternaires dans son livre sur la
« Coordination des atomes dans la molécule ».



Le dosage de l'iode a été effectué pondéralement
à l'état d'iodure d'argent. Nous tenons à faire re-

parfaitement symétrique et qui montre que 2N peuvent utiliser chacun
une coordinence libre.



marquer que contrairement aux affirmations du Codex et de quelques auteurs le nitrate d'argent qui précipite l'hexaméthylène amine ne redissout jamais ce précipité formé, même en utilisant un très grand excès de réactif argentique.

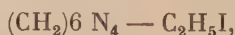
Certaines précautions tendant à éviter cette précipitation sont donc indispensables pour effectuer ces dosages très exacts :

Trouvé en iode	42,24 %
Calculé pour P. M. 299	42,4 %

L'hexaméthylène amine, que l'on a essayé vainement, et pour cause, de doser acidimétriquement dans les iodures de formine, fut dosée à l'aide de la solution de sublimé selon le procédé décrit par P. BOUCHEREAU en opérant en milieu faiblement chlorhydrique :

Trouvé en hexaméthylène amine	46,43 %
Calculé pour P. M. 299	46,8 ..

L'iodure d'éthyle hexaméthylène amine :



étudié par WOHL s'obtient comme le précédent.

P. BOUCHEREAU a également obtenu en opérant en milieu hydro-alcoolique un complexe de formule :



de P. M. 313 titrant 40,5 % d'iode dont le dosage fut effectué par formation d'iodure d'Ag.

Le produit résultant de l'action de la monochlorhydrine duglycol sur l'iodure de sodium en présence de l'hexaméthylène tétramine que P. BOUCHEREAU a identifié comme étant un iodure d'ammonium et de formine de P. M. 285, bien cristallisé en aiguilles blanches très hydrosolubles nous a paru dans nos expérimentations avoir la même action que les iodures de méthyle et d'éthyle formine.

L'action antiseptique de ces iodures de formine fut étudiée par R. HUICHARD dans sa thèse de Doctorat en Médecine (Lyon 1938). Il nous suffira de rappeler que leur pouvoir antiseptique est fonction de la quantité de formine existant dans la molécule sans que l'iode à l'état d'iodure puisse intervenir d'une façon quelconque. Cette valeur antiseptique est 6 à 7 fois inférieure à celle du phénol, celle de l'hexaméthylène amine étant environ 4 fois moindre que ce dernier.

Ils n'ont pas d'action sur les vaso-moteurs.

Les doses quotidiennes de 0 gr. 50 à 1 gramme de ces produits en injections intraveineuses ne font pas sensiblement varier la pression artérielle même après 12 à 15 injections. Chez l'homme le pouls n'est pas modifié après administration par voie buccale d'un gramme d'iodure de méthyle formine ; ce qui indique une action nulle sur le cœur ainsi que sur le sympathique et le parasympathique, confirmant ainsi les expérimentations faites à ce sujet sur des chiens chloralosés et injectés des mêmes doses d'iodures de formine. Beaucoup mieux tolérés que les

iodures alcalins, ils permettent des injections pendant un temps plus long à des doses plus élevées et bénéficient de la grande diffusibilité de l'hexaméthylène amine.

Utilisés dans certaines formes de la tuberculose ils n'ont pas donné de résultats dignes d'attention. S'ils peuvent rendre des services appréciés dans les arthroses dégénératives, dans les myalgies et arthralgies, ils n'influencent pas les arthrites exsudatives et les synovites.

Les états septicémiques graves ne sont généralement pas modifiés par ces iodures de formine.

Dans les cardiopathies rhumatismales les effets sont très variables et les quelques améliorations constatées ne sont pas le fait du pouvoir antiseptique restreint de ces composés.

CHAPITRE III

ÉTUDE SPÉCIALE DES DÉRIVÉS IODO-SALICYLÉS ET IODO PHÉNOLÉS DE L'HEXAMÉTHYLÈNE AMINE.

Ce groupe d'ammoniums quaternaires s'éloigne du groupe des iodures de formine par une constitution chimique et une action pharmacologique très différente.

Dans les iodures d'ammoniums simples, l'iode qui forme l'anion de la molécule devient facilement transformable dans l'organisme en iodures alcalins, tandis que chez les iodures d'ammoniums phénolés et salicylés l'iode reste soudé à son radical alcoyle et sa libération ne peut être réalisée comme pour les iodures de formine simples, par l'eau oxygénée à 3 ou 4 volumes ou par les solutions diluées d'hypochlorites alcalins.

Ces ammoniums complexes résultent de l'action des iodures d'alcoyles sur l'hexaméthylène amine en présence des monophénols ou acides monophénoliques.

Leur constitution chimique est différente suivant que leur préparation s'effectue en milieu alcool chloroforme ou en milieu hydro-alcoolique (alcool à 75-80°). Ce sont en tous cas des produits bien cristallisés, solubles dans l'eau et dans l'alcool, sans causticité et sans toxicité. Nous décrirons brièvement quelques types de ces composés que P. BOUCHEREAU a préparés et qui rentrent également dans le système des coordinences de Werner.

Dans ces complexes, l'anion de la molécule est formé soit par le groupe phénol soit par le groupe salicylique.

§ 1. L'Iodoéthyl phénate d'hexaméthylène amine



obtenu en milieu alcool chloroforme, il cristallise en aiguilles blanches, se colorant légèrement en jaune avec le temps, solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et le benzène. L'iode de ce dérivé n'est libéré par les hypochlorites alcalins qu'en présence d'acide chlorhydrique.

Le perchlorure de fer dilué produit dans la solution aqueuse de ce composé une coloration *jaune verdâtre*.

Agité avec du benzène cet iodo-phénate n'abandonne pas à ce solvant de phénol libre.

En effet, la liqueur benzénique agitée avec l'eau cède à celle-ci le dérivé iodo-phénolé que colore en

jaune verdâtre le perchlorure de fer ; jamais nous n'avons obtenu la coloration violette indiquant la présence de phénol libre. D'ailleurs nous ne voyons pas comment des malades supporteraient sans dommages, pendant des mois, des injections intramusculaires de doses aussi fortes en phénol non neutralisé. Ce dérivé contient :

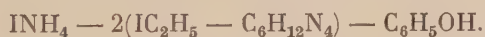
35,80 % de formine
32,16 % d'iode
24 % de phénol

Par hydrolyse en milieu hydroalcoolique à une température de 50-60° il fournit un complexe qui est le même que celui obtenu par P. BOUCHEREAU en faisant réagir en milieu alcoolique à 80°, l'iodure d'éthyle sur la formine en présence du phénol.

C'est un produit stable, bien cristallisé en aiguilles blanches solubles dans l'eau et l'alcool.

Poids moléculaire 831.

Il correspond à la formule :



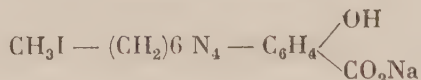
et contient par conséquent :

45,9 % d'iode
33,6 % d'hexaméthylène amine
11,3 % de phénol

Avec l'iodure de méthyle on obtient dans les mêmes conditions, un iodo-méthyl-phénate d'hexaméthylène amine de P. M. 376 avec 33,77 % d'iode et un

produit d'hydrolyse stable contenant 47,4 % d'iode de P. M. 803.

§ 2. L'Iodo-méthyl salicylate d'hexaméthylène amine
et de sodium

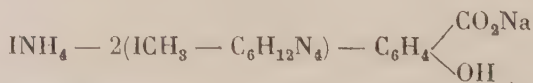


de P. M. 442. Obtenu en milieu alcool-chloroforme, il fournit des aiguilles blanches de saveur légèrement salée, non sucrée, très solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool. Sa composition est la suivante :

29,1 % d'iode
31,1 % d'hexaméthylène amine
31,2 % d'acide salicylique

Par hydrolyse en milieu hydro-alcoolique, ce dérivé donne à une température de 50-60° un complexe qui est de même composition que celui préparé par P. BOUCHEREAU en milieu alcoolique à 75-80° par action directe de l'iodure de méthyle sur l'hexaméthylène tétramine en présence du salicylate de sodium.

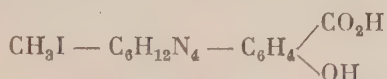
Ce produit très stable, cristallise en aiguilles blanches très hydrosolubles de P. M. 869, et correspond à la formule suivante :



Il contient :

43,6 % d'iode
32,2 % de formine
15,8 % d'acide salicylique

Nous avons commencé des expérimentations cliniques avec un dérivé récemment obtenu par P. BOUCHEREAU en faisant réagir dans certaines conditions l'iodure de méthyle sur l'hexaméthylène amine en présence de l'acide *salicylique*. Ce produit cristallisé en lamelles blanches assez solubles dans l'eau et l'alcool, de P. M. 420



Contient :

33,3 % de formine
30,2 % d'iode
32,8 % d'acide salicylique

N'ayant pu en raison des circonstances actuelles continuer d'une façon régulière les observations commencées, nous ne pouvons mentionner les résultats thérapeutiques obtenus.

L'étude du pH des solutions aqueuses des dérivés iodo-salicylés a été faite par comparaison avec les solutions aqueuses du salicylate de soude, de l'iodure de méthyle formine et du mélange salicylate de soude et iodure de méthyle hexaméthylène amine.

Nous avons en effet été intéressé par un travail de ALDO MASTURZO de Naples sur les variations du pH articulaire dans les arthrites gonococciques traitées par la vaccino-thérapie.

Pour cet auteur, le liquide synovial ponctionné

présentait toujours avant le traitement un *pH* acide situé suivant les observations de 5,2 à 6,5-6,8. Lorsque le traitement influençait favorablement l'articulation, le *pH* noté tendait vers l'alcalinité se situant en moyenne vers 7,2, 7,4. Au cours de nos observations cliniques nous avons souvent remarqué avec le Dr MORLAAS et ses collaborateurs la rapide évolution vers la guérison des arthrites exsudatives traitées par le dérivé iodo-salicylé de la formine, alors que des injections prolongées de solution d'iodure de méthyle hexaméthylène amine additionnée d'une forte dose de salicylate de soude n'influençaient pas sensiblement ces arthrites ainsi que les polysynovites.

Les solutions de salicylate de soude à 1 gramme par 10 cc. d'eau distillée donnent au bromothymol un *pH* de 6,4-6,5 que l'addition d'un gramme de bicarbonate de soude fait passer à 7,6.

La solution de 0 gr. 70 d'iodure de méthyle formine additionnée de 0 gr. 70 à 0 gr. 80 de salicylate de soude donne un *pH* de 6,4-6,5. Le *pH* d'une solution aqueuse de 0 gr. 70 pour 10 cc. d'iodo-salicylate de formine et de sodium se situe immédiatement à 6,3-6,4, mais après 50 à 60 minutes à la température ordinaire, par suite d'un phénomène d'hydrolyse, ce *pH* passe à 7,5-7,6.

Nous avons ponctionné 3 arthrites exsudatives : une du genou, 2 du coude avant traitement par ce dérivé iodo-salicylé. Le *pH* du liquide synovial du genou était de 6,4 ; après 15 injections de 0 gr. 70

ayant amené une guérison clinique évidente, le liquide de ponction accusait un pH de 7,3. Les articulations du coude donnaient avant traitement un pH de 6,6-6,8 ; après 10 injections, le liquide donnait un pH de 7,4 et 7,2 avec disparition du gonflement et cessation de la douleur.

Le pouvoir antiseptique de ces dérivés fut étudié dans les conditions de température et de milieu indiqués dans la thèse de R. HUICHARD.

Les composés iodophénolés ont un pouvoir anti-génétique 2 fois moindre que celui du phénol, les dérivés iodosalicylés 2 fois $1/2$ inférieur à celui du phénol. Leur activité anti-infectieuse est sensiblement 3 fois supérieure à celle des iodures de formine.

L'action sur les vaso-moteurs est manifeste surtout avec les dérivés iodo-phénolés.

Chez l'homme on constate que des pressions artérielles de 24-25 maxima passent habituellement à 17-18 maxima après 10 ou 15 injections intramusculaires de 0 gr. 50, avec baisse correspondante des minima.

L'absorption buccale de 1 gramme d'iodo-éthylphénate de formine produit chez des sujets dont le pouls est normal un ralentissement qui est encore après 3 à 4 heures généralement de 8 à 10 pulsations à la minute, avec baisse de pression maxima 1 à $1\frac{1}{2}$, minima $1/2$.

Ces faits sont en concordance avec les expérimentations faites sur animaux qui indiquaient une nette action hypotensive des dérivés iodo-salicylés et

phénolés aux doses habituelles d'utilisation, tandis qu'elle était nulle avec les doses correspondantes d'iodure de formine.

« Chez le chien l'injection intraveineuse d'une dose du dérivé iodo-phénolé de formine, variant entre 5 et 15 centigrammes par kilogramme détermine une chute de pression qui pour cette dose peut atteindre jusqu'à 3 centimètres de mercure et qui est accompagnée de ralentissement cardiaque ; cette hypotension est passagère, mais le retour à la normale ne se fait que lentement et progressivement. A cette dose, on n'observe aucune modification du volume du rein. Enfin ce produit se montre antagoniste de l'adrénaline dont il empêche de se manifester l'action hypertensive. »

L'élimination rénale de ces ammoniums composés est beaucoup moins rapide que celle des ammoniums simples de l'hexaméthylène amine et l'on peut caractériser l'iode dans les urines à l'état de sa combinaison primitive et non sous forme d'iodures.

Nous indiquerons en terminant l'étude pharmacologique de ces dérivés iodés, les expériences faites par P. BOUCHEREAU pour entrevoir le sort physiologique dans le sang et la glande thyroïde de quelques-uns des composés iodés injectables. Pour cela, écrit-il, 4 lots de lapins furent utilisés (chaque lot comprenant 2 injectés et un témoin, choisis de poids très voisins).

A) Les 2 animaux du 1^{er} lot reçurent par voie in-

tramusculaire par kilogramme d'animal pendant 3 jours une dose de 0 gr. 20 d'iodure de sodium en solution glucosée.

B) Ceux du 2^e lot reçurent dans les mêmes conditions 0 gr. 40 d'iodure de méthyle formine en solution glucosée.

C) Ceux du 3^e lot 0 gr. 50 d'iodo-éthyl-phénate de formine également en solution glucosée.

D) Enfin ceux du 4^e lot reçurent 0 gr. 55 d'iodo-méthyl-salicylate de formine en solution glucosée.

(Ces différentes doses représentant le même pourcentage d'iode.)

Les Lapins injectés étaient sacrifiés 8 heures environ après la dernière injection ainsi que les témoins.

Le sang recueilli à raison de 150 cc. chez les divers sujets était desséché à basse température jusqu'à consistance d'extrait demi-sec; après calcination avec KOH au 1/2, l'iode était dosé par le procédé Bernier (transformation en iodates).

La quantité de complexe iodé physiologique circulant chez les témoins étant de quelques dixièmes de milligrammes, j'ai négligé cette donnée pour l'établissement de la teneur en iode du sang des animaux injectés.

1 ^o Les animaux injectés à l'iodure de sodium	
avaient dans leur sang <i>en iode</i> pour 100 cc...	15 et 16 mgr.
2 ^o Ceux à l'iodure de méthyl formine <i>en iode</i>	
pour 100 cc:.....	16 et 18 mgr.
3 ^o Ceux à l'iodo-éthyl-phénate de formine <i>en iode</i>	
pour 100 cc:.....	27 et 30 mgr.
4 ^o Ceux à l'iode méthyl salicylate <i>en iode</i> pour	
100 cc :.....	21 et 22 mgr.

Les glandes thyroïdes de ces divers animaux furent extirpées, hachées finement avec précaution et desséchées à basse température.

Le procédé de titrage de l'iode a été celui du Codex 1937 (article Poudre glande thyroïde) : calcination avec KOH et transformation des iodures en iodates.

Les témoins ont fourni par gramme de thyroïde fraîche une teneur en iode de 6 à 7 milligrammes.

Témoins : 6 à 7 milligrammes.

1) Ceux à l'iodure de sodium 8 à 9 milligrammes.

2) Ceux à l'iodure de méthyl-formine 8 mgr. 1/2 et 10 milligrammes.

3) Ceux à l'iodo-éthyl-phénate de formine 14 et 16 milligrammes.

4) Ceux à l'iodo-méthyl salicylate de formine 11 et 12 milligrammes. »

Le pourcentage d'iode retenu par la thyroïde est donc beaucoup plus important avec les dérivés iodés phénolés et salicylés qu'avec les autres iodures.

CHAPITRE IV

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES DÉRIVÉS IODO-SALICYLÉS ET PHÉNOLÉS DE L'HEXA- MÉTHYLÈNE AMINE.

Les expérimentations cliniques commencées au début de 1937 par J. MORLAAS et ses collaborateurs sur les arthrites aiguës et chroniques et continuées depuis dans de nombreux hôpitaux et dispensaires, étaient faites indifféremment soit avec le dérivé iodo-salicylé soit avec le dérivé iodophénolé. Elles donnaient dans cette catégorie au 1^{er} juin 1939 sur 140 observations classées le pourcentage suivant :

Guérisons cliniques	54 %
Améliorations partielles	22 %
Échecs	24 %

Les injections sont faites intra-musculaires profondes sans présenter de signes d'intoxications quelconques. La voie veineuse utilisée parfois ne semble pas apporter un surcroît d'activité ; tout au contraire le produit paraît en effet s'éliminer plus vite

sous cette forme d'absorption. Le foie ne semble pas apparemment modifier leur constitution, puisque ces composés sont retrouvés dans l'urine à l'état de combinaisons iodo-salicylées et phénolées de formine. Les ampoules utilisées sont dosées à 0 gr. 70 d'iodo-méthyl-salicylate de formine par 10 cc. de sérum glucosé, et à 0 gr. 50 d'iodo-éthyl-phénate de formine pour également 10 cc. de soluté glucosé.

Le traitement des maladies rhumatismales a été effectué avec le dérivé iodo-salicylé additionné parfois d'une petite dose de thiosulfaté de sodium.

Nous avons réservé l'emploi de l'éthyl-iodo-phénate pour certaines manifestations cardio-vasculaires et nerveuses d'origine spécifique ou d'étiologie mal définie.

Dans quelques sciaticques et polysynovites, ainsi que dans certaines arthrites traitées par les sels d'or sans résultats, nous avons fait alterner avec succès le dérivé iodo-salicylé avec le dérivé iodo-phénolé d'hexaméthylène amine et nous croyons, d'accord avec plusieurs cliniciens qui l'ont essayé, que ce procédé mérite une application plus systématique (1).

(1) Nous adressons nos sincères remerciements au D^r Jean LACAPÈRE et aux collaborateurs du D^r MORLAAS qui nous ont fourni des observations et donné de judicieux conseils au cours des expérimentations cliniques.

Observations médicales relatives à l'utilisation de ces composés

OBSERVATION n° 1 : J. Hu..., boucher, 18 ans, fait le 28 octobre 1938 une forte angine à streptocoques confirmée par examen bactériologique ; température oscillante de 39 à 39,5 avec sudation abondante ; le troisième jour apparaissent des douleurs articulaires aux chevilles et aux genoux, sensation de constriction rétro-sternale, et gêne respiratoire assez marquée ; à l'auscultation pulmonaire rien de particulier. Les bruits du cœur sont assourdis, légèrement arythmiques, il n'existe pas de souffles orificiels.

L'examen des urines révèle une légère albuminurie : 0 gr. 25 par litre. pH urinaire : 6.

Le traitement est institué comme suit : 15 grammes de salicylate de soude additionné de bicarbonate par 24 heures.

Le 5^e jour les articulations du poignet droit et du coude droit présentent un gonflement douloureux avec exsudat net. Le lendemain gonflement du genou gauche. Nous faisons mettre à ce moment de la glace sur le cœur et ordonnons au malade 5 gouttes de digibaine matin et soir.

En même temps, nous faisons une injection intra-musculaire matin et soir de 0 gr. 70 du dérivé iodo-salicylé et abaissons la prise du salicylate à 8 grammes par jour.

Le 7^e jour la température passe de 39 à 38,4.

Le 10^e jour après 4 jours de traitement mixte, absorption buccale de salicylate et injection d'iodosalicylate, la situation était la suivante : température 38°, bruits nets du cœur, plus d'arythmie, pouls à 84, pas de souffle. pH urinaire 6,4, albumine 0 gr. 12 centigrammes. Le gonflement et la douleur du genou étaient disparus, les articulations du poignet et du coude moins douloureuses avec résorption évidente de l'exsudat.

Le traitement fut constitué de la façon suivante : pendant 10 jours, 6 grammes de salicylate avec une injection quotidienne d'iodo-salicylate de formine.

Température le 20^e jour 37°4.

Nous avons alors supprimé l'absorption du salicylate et continué pendant 8 jours une injection quotidienne d'iodo-salicylate de formine. A la date du 22 octobre, l'état du malade paraissait très satisfaisant, cœur normal, plus de douleurs, albumine traces, pH urinaire 6,7.

Revu quelques mois après, le jeune malade avait retrouvé ses forces et son poids, ne ressentait aucune douleur articulaire et musculaire et faisait sans ennui son métier de boucher.

OBSERVATION n° 2 : Ch. Pon..., 26 ans, employé de banque : vu le 10 janvier 1939, présente après une angine, les articulations des 2 coudes fortement tuméfiées, très douloureuses.

Il éprouve une sensation d'étouffement avec pincement à la pointe du cœur.

La température est de 38,6. L'examen des urines indique 0 gr. 40 d'albumine. Il a fait depuis l'âge de 16 ans trois crises de rhumatisme articulaire aigu et a été réformé pour endocardite rhumatismale. Il nous montre une radiographie d'un cœur un peu gros (région ventriculaire gauche). A l'auscultation nous trouvons choc de la pointe renforcé et déplacé en dehors avec frémissement et souffle systolique indiquant une insuffisance mitrale.

Il nous apprend qu'il supporte très mal le salicylate de soude par voie buccale et que dans ses crises précédentes ce médicament lui fut administré en lavements et en intra-veineuses. La durée de chaque manifestation articulaire fut en moyenne de 50 à 60 jours.

Le traitement avec une injection intra-musculaire matin

et soir d'iodosalicylate de formine fut institué, ainsi que glace sur le cœur pendant quelques jours, avec gouttes de teinture de digitale et sirop d'éther.

Les injections bi-quotidiennes de dérivé iodé furent faites pendant 10 jours sans aucune prise de salicylate de soude. Le 5^e jour la température était de 37°7, l'albumine urinaire de 0 gr. 15, la mobilité des articulations plus facile et les douleurs beaucoup moins vives. Le rythme du cœur était de 80 pulsations à la minute et l'oppression disparue.

Après 10 jours de traitement le gonflement des articulations était très réduit, la température était revenue à 37,4. Une injection quotidienne fut faite pendant 10 autres jours. A ce moment la température était normale, le jeu des 2 articulations sans douleur et avec leur habituelle mobilité.

OBSERVATION n° 3 : M. Gil..., maraîcher, 46 ans.

Apparition de douleurs à l'épaule gauche en janvier 1936 par poussées qui s'intensifient à la fin de la même année.

En mars 1937 apparut une arthrite exsudative du coude empêchant tout mobilité du bras.

Un traitement salicylé par voie buccale fut institué par le médecin consulté avec applications locales de salicylate de méthyle. Après 15 jours de cette cure sans résultat, un traitement par iodure de sodium et thiosulfates alcalins fut commencé pour une durée de 20 jours à raison d'une dose d'iodure de 0 gr. 20 par injection tous les 2 jours.

L'amélioration n'étant pas sensible bien que la douleur fut un peu moins vive, on substitua à l'iodure de sodium de l'iodure de formine (iodaseptine) en intra-veineuses chaque 2^e jour pendant 2 mois.

La douleur disparut, mais le gonflement atténué persista avec une réduction sensible de la mobilité de l'article ainsi

qu'une atrophie marquée des muscles du bras et de la main rendant difficile l'extension et la flexion des doigts.

Une nouvelle crise arthropathique, survenue en juin 1938, intéressant cette fois l'épaule et le poignet, l'amena consulter. Légère tuméfaction de l'épaule, mais forte arthrite inflammatoire du poignet, avec gonflement du métacarpe et raideur totale de la main qui ne peut être fermée, avec température de 38° environ. On constate une mobilité réduite de l'épaule et du coude, avec atrophie musculaire de l'avant-bras et sensibilité diminuée.

L'examen des urines est normal, la tension artérielle normale aussi. Le sang donne un Wassermann et un Vernes négatifs avec urée sanguine de 0 gr. 38. Nous faisons un traitement au méthyl-iodo-salicylate de formine à raison d'une ampoule par jour durant 15 jours.

La température est alors de 37°2 la douleur très diminuée, l'exsudat se résorbe peu à peu et la mobilité des doigts est manifeste. Nous continuons pendant 30 jours le traitement à raison d'une injection tous les 2 jours.

Au début de septembre la flexion des doigts est presque totale, l'articulation du poignet fonctionne convenablement, la douleur et le gonflement de l'épaule n'existent plus, les masses musculaires du bras ont recouvré leur sensibilité et leur amplitude. Le malade peut recommencer progressivement ses occupations.

Revu 6 mois après, il accuse de temps en temps quelques myalgies que font cesser les analgésiques habituels.

OBSERVATION n° 4 : M^{lle} Lef..., 45 ans, manutentionnaire, souffre depuis 2 ans de douleurs dans les articulations des deux bras et principalement des mains qui sont gonflées et enraidies au niveau des articulations méta-carpo-phalangiennes.

Les douleurs sont vives surtout la nuit. A la main gauche, ankylose de l'articulation du médus qui ne peut être mis en flexion. Le diagnostic de polysynovite s'impose et la malade fait part des nombreux traitements subis sans résultats depuis un an : Iodure de Na avec capsules de salicylate de sodium, iodure de formine (sous forme d'iodaseptine salicylée), vaccinothérapie, protéinothérapie, etc... Le traitement à l'iodosalicylate commence le 14 octobre 1938 avec une ampoule chaque jour pendant 12 jours. A ce moment les douleurs sont diminuées et les articulations méta-carpo-phalangiennes dégonflées. La mobilité n'étant pas totale, le traitement iodo-salicylé est alterné avec le traitement iodo-phénolé pendant 1 mois, à raison d'une injection tous les 2 jours. Au début de décembre plus de douleurs, mobilité normale des doigts, sauf le médus gauche ankylosé, mais non douloureux. Une petite rechute en mai 1939 fait instituer un traitement avec une faible dose d'or (Allochrysine 0,05); après la première injection : albumine 0,15; l'autre injection, 4 jours après, de 0,10 provoque des démangeaisons violentes avec albuminurie de 0 gr. 25. Cessation des sels d'or qui n'ont pas modifié le gonflement des articulations. On fait une cure de 10 ampoules d'iodo-salicylate qui agissent aussi efficacement que précédemment.

OBSERVATION n° 5 : M. Len..., 40 ans, comptable, vient consulter le 13 janvier 1939 pour arthrites exsudatives du genou droit et de la cheville. Il souffre depuis quatre mois et marche difficilement. Il a pendant son service militaire contracté un chancre induré et a été traité par plusieurs séries de novarsénobenzol.

Il est rentré dans ses foyers avec un Wassermann négatif. Depuis il a suivi plusieurs cures d'entretien.

Au début d'octobre 1938 on lui fait des piqûres d'ioda-

septine intra-veineuses (iodure de méthyle formine) à raison de 3 par semaine pendant 45 jours, ensuite 2 injections de Quinby (iodure de bismuth et de quinine) par semaine pendant 2 mois, ceci à la suite d'un examen de sang indiquant une réaction de B. W. et Hecht faiblement positive.

Ces traitements n'avaient pas sensiblement calmé les douleurs et n'avaient pas modifié le gonflement de l'articulation du genou qui est très gros.

Un examen du sang au 17 janvier 1939 donne :

Sédimentation	30-56
Acide urique.....	0 gr. 051
Cholestérol	1 gr. 82
Vernes (peréthynol).....	15

Un injection quotidienne de méthyl-iodo-salicylate de formine est prescrite pour 15 jours.

Le malade revu à ce moment marche plus facilement, le gonflement et la douleur de la cheville n'existent plus. Le genou est notablement dégonflé et plus mobile, 10 injections sont prescrites à raison de une tous les deux jours.

Au début de mars 1939, le malade marche sans canne, son genou n'est plus douloureux, la mobilité de l'articulation très satisfaisante et le volume du genou atteint, peu différent de l'autre.

L'examen du sang donne :

Sédimentation	20-34
Acide urique.....	0 gr. 042
Cholestérol	1 gr. 60
Vernes (peréthynol)	0

OBSERVATION n° 6 : M. Dau..., 26 ans, plombier, vu à la consultation début novembre 1938 pour une arthrite gonococcique du coude droit datant de 2 mois.

A contracté une forte blennorrhagie en mars 1937 qui a duré trois mois et demi.

Il a été soigné jusqu'ici pour son arthrite par du vaccin (gonagone) et des injections intra-veineuses d'iodure de méthyl formine. Les douleurs sont un peu moins vives, mais l'articulation est toujours très volumineuse ; il y a atrophie musculaire, les mouvements passifs de flexion douloureux sont très réduits.

Les examens biologiques ont donné :

Sédimentation	28-54
Résorcine.....	52
Cholestérol	1,74
Gonorréaction	négative

Le traitement au méthyl-iodo-salicylate de formine est pratiqué à raison d'une ampoule chaque jour pendant 20 jours.

Le malade, revu au début de décembre 1938, présente une articulation non douloureuse, légèrement gonflée, une flexion presque normale et peut se servir de son bras pour de menus travaux.

Sédimentation.....	22-42
Résorcine.....	40
Cholestérol	1,58

12 ampoules sont encore prescrites à raison de 3 à 4 par semaine. En janvier 1939 le malade présente une articulation mobile sans douleurs, des muscles normaux et reprend ses occupations habituelles.

OBSERVATION n° 7 : M^{lle} Bro..., 29 ans, secrétaire.

Les premières arthropathies des poignets et des articulations méta-carpo-phalangiennes se produisent au début

de 1935. Légère tuméfaction du poignet droit qui est très douloureux à la mobilisation ; tuméfaction de la main et des doigts qui sont gonflés et enraidis.

En consultation à l'hôpital Cochin, on lui prescrit de l'iode de formine injectable à raison de 3 ampoules par semaine. Après 3 mois de ce traitement les articulations sont aussi douloureuses et la main gauche subit le même sort. Les examens biologiques n'indiquent rien de spécial. Après 6 mois de ce traitement sans résultat on institue un traitement de sels d'or (myochrysine 0 gr. 05 deux fois par semaine).

Après deux mois de traitement, légère amélioration de la flexion des doigts qui sont toujours gonflés et douloureux. Elle peut reprendre son travail tout en continuant les sels d'or. A ce moment une injection de 0 gr. 10 est faite par semaine pendant 6 mois. Les douleurs ont diminué, mais l'enraidissement et le gonflement persistent.

Pas de médicament aurique pendant 1 an, des analgésiques sont pris suivant l'intensité des crises. En novembre 1937 un traitement iodo-salicylé de formine est commencé à raison de 3 injections par semaine et continué pendant 2 mois.

Diminution de la douleur et de l'enraidissement des doigts.

Un traitement mixte avec deux injections de méthyl-iodo-salicylate par semaine et 0 gr. 10 d'allochrysine une fois par semaine, ne modifie pas beaucoup le gonflement des mains qui sont en coup de vent.

Au bout de 3 mois, on décide un traitement iodo-salicylé avec addition par ampoule de 0 gr. 20 de thiosulfate alcalin à raison d'une injection tous les deux jours. Après un mois de cette cure, la malade accuse une grande amélioration et manifeste sa joie de pouvoir recommencer à taper à la machine à écrire.

Après deux mois, les articulations des poignets ne sont

plus douloureuses, les méta-carpo-phalangiennes bien dégonflées et la flexion des doigts s'effectue sans douleur réelle.

En juillet 1939, les mains ont repris leur forme normale.

Deux articulations phalangiennes de la main gauche restent enraidies.

Le traitement est continué à raison de deux injections par semaine pour une période de 3 mois.

OBSERVATION n° 8 : M^{me} Poup..., 62 ans.

Les premières atteintes arthropathiques datent de 1925, année où elle fut opérée d'un fibrome et commencèrent aux deux poignets avec gonflement et enraidissement des deux mains, ce qui la gênait beaucoup dans son commerce d'épicerie. Elle prit à ce moment beaucoup d'aspirine qui calmait ses douleurs.

En 1927, les chevilles et les genoux furent pris rendant la marche pénible et en 1932 elle fut obligée de céder son commerce.

Plusieurs traitements furent institués sans résultats.

Au début de décembre 1938 la malade marchait très péniblement avec deux cannes, la main gauche très enraidie avec gonflement et déformation des doigts.

Les deux genoux très gros, déformés et douloureux, font entendre des craquements. Le genou gauche est en demi-flexion.

Le traitement à l'iode-salicylate de formine avec thio-sulfate de sodium est prescrit à raison d'une injection chaque jour pendant 15 jours.

Au 20 décembre, la malade marche plus facilement avec une seule canne, souffre moins, peut plier ses deux genoux et même s'agenouiller. Sa main gauche n'est plus douloureuse et ses doigts suffisamment mobiles pour serrer un objet.

Le traitement est continué pendant 40 jours à raison d'une injection chaque deux jours.

Après cette période la malade peut marcher sans canne, la mobilité de la main est presque normale, les genoux peu enflés et nullement douloureux, seul le genou gauche reste enraidí. Il lui est conseillé de faire trois fois par an une cure de 20 injections du dérivé iodo-salicylé additionné de soufre.

OBSERVATION n° 9 : M^{me} Tru..., 40 ans, blanchisseuse.

A eu depuis l'âge de 20 ans plusieurs crises de rhumatisme articulaire aigu sans angine au départ avec des températures variant pendant plusieurs jours de 38,4 à 39°.

Elle était soignée chaque fois au salicylate de soude et au salicylate de méthyle.

Elle se présente à la consultation de Bicêtre en janvier 1938 avec les chevilles enflées très douloureuses, ainsi que les articulations méta-tarsiennes.

Le genou droit est très gros sans hydarthrose.

La marche est très pénible. L'articulation du coude droit est gonflée, douloureuse et réduit fortement la mobilité de l'avant-bras.

L'examen biologique du sang donne :

Sédimentation	42-64
Acide urique.....	0 gr. 063
Cholestérol	1 gr. 84
Résorcine.....	65

L'examen des urines n'indique ni albumine ni glucose.

Un traitement à la myochrysine est conseillé à raison de 0 gr. 05 deux fois par semaine pendant un mois et ensuite 0 gr. 10 deux fois par semaine pendant 2 mois.

Revenue après cette cure, la malade présente une amélioration sensible se traduisant par une marche plus facile et une diminution de la douleur.

Les articulations du coude et des chevilles sont toujours gonflées.

Sédimentation	36-58
Acide urique.....	0 gr. 06
Cholestérol	1 gr. 80
Résorcine.....	60

Les sels d'or sont alors remplacés par l'iodo-salicylate de formine (une injection tous les 2 jours pendant 2 mois). Après ce temps les douleurs ont disparu, l'articulation du coude est moins gonflée, plus mobile, mais les articulations tibio-tarsiennes sont encore tuméfiées et limitent toujours la marche.

Reprise des sels d'or 0 gr. 05 d'allochrysine 2 fois par semaine. Après 4 injections apparaît une crise subite d'érythrodermie paroxystique, stomatite aurique, albuminurie 0,40 par litre. Arrêt du traitement à l'or.

10 jours après, les injections iodo-salicylés de formine sont à nouveau faites tous les 2 jours. Après 15 injections la malade voit ses chevilles dégonflées, elle ne souffre plus et la marche devient normale.

Sédimentation	22-40
Acide urique.....	0 gr. 052
Cholestérol	1 gr. 62
Résorcine.....	32

Après quelques mois, la guérison clinique est maintenue.

OBSERVATION n° 10 : Del..., 35 ans, mécanicien.

Présente à l'examen le 2 février 1939 une arthrite exsudative du genou droit qui est en demi-flexion par suite de la douleur ; il ne peut poser son pied par terre et se plaint d'une violente douleur partant de la hanche et suivant le

nerf sciatique. Il est alité depuis 12 jours et des piqûres d'iodure de sodium faites chaque jour ne le calment pas. Le réflexe achilléen droit est diminué, l'autre normal. Température 38. L'examen des urines ne relève rien d'anormal, sauf traces d'albumine.

Nous faisons pratiquer chaque jour une injection en alternant avec le dérivé iodo-salicylé et le dérivé iodophénolé de formine. Le 8 février, le malade se sent beaucoup mieux, se lève un peu depuis 2 jours. Le genou n'est presque plus enflé et l'extension totale est possible. La douleur de la hanche est disparue ; seule persiste une douleur parfois vive au talon. Température 37°2. Le traitement est continué de la même façon jusqu'au 15 février. Le malade peut à cette date reprendre modérément ses occupations.

Le genou est normal. La flexion se fait sans douleur, la marche n'est plus pénible. Par précaution une injection de chaque dérivé iodé est pratiquée tous les 2 jours pendant 20 jours.

OBSERVATION n° 11 : M^{me} Trap..., coiffeuse, 38 ans.

Contracte la syphilis en 1937. Traitement au novarsénobenzol à plusieurs reprises.

Vient consulter pour douleurs musculaires dans les épaules et les bras, douleurs aux articulations des 2 coudes ; elle se plaint d'essoufflement et de lassitude générale.

Elle ne fait pas de température.

L'examen révèle au 10 mars 1939 quelques rares papules brunâtres, une légère tuméfaction de l'articulation du coude droit qui est douloureux à la mobilisation.

L'examen du cœur révèle une hypertrophie sensible du ventricule gauche avec poulx bondissant.

Pression artérielle maxima 18, minima 8.

A l'auscultation on entend un souffle aortique avec

maximum d'intensité à droite de la partie supérieure du sternum.

L'examen du sang donne B. W. et Hecht légèrement positifs (Vernes (péréthynol) 26).

Un traitement est fait avec l'iodophénate de formine à raison d'une injection tous les 2 jours pendant 1 mois.

La malade vue à ce moment ne se plaint plus de ses douleurs musculaires, son articulation du coude est normale et non douloureuse au fléchissement.

Pression artérielle maxima 16, minima 9.

Vernes 8.

Elle n'est plus essoufflée.

12 injections sont encore conseillées à raison de 3 par semaine.

L'examen du sang effectué fin mai 1939 donne :

B. W. et Hecht négatifs, Vernes 0.

OBSERVATION n° 12 : M^{me} Ja..., femme de ménage, 41 ans. Vient consulter le 10 novembre 1938 pour douleurs dans la région du cœur et palpitations. Elle souffre des chevilles et de la plante des pieds. Elle a fait depuis l'âge de 18 ans plusieurs crises de rhumatisme ayant nécessité l'hospitalisation. Nous sommes frappés par l'état des mains en peau de crapaud et des avant-bras fendillés de larges crevasses. Elle nous dit faire de l'eczéma tantôt suintant tantôt écailleux depuis environ 10 ans.

Tous les traitements conseillés à ce sujet ne l'ont pas amélioré puisque l'eczéma des mains a gagné les bras et que les démangeaisons sont plus fréquentes. A l'auscultation du cœur on note un choc cardiaque élargi, un roulement diastolique et un souffle présystolique à la pointe ; le pouls est petit et irrégulier ; le diagnostic de rétrécissement mitral avait d'ailleurs été porté antérieurement.

Il lui est prescrit 15 injections d'iodophénate d'hexaméthylène amine à 0 gr. 50 à raison d'une tous les 2 jours.

Quand elle revient, son traitement terminé, nous avons été très surpris de voir ses avant-bras et ses mains desquammés, les crevasses très fortement réduites et un épithélium neuf se reproduire. Les douleurs de la région cardiaque et des chevilles ainsi que l'oppression disparurent après la 7^e injection. Depuis le début de décembre elle n'éprouve que de rares démangeaisons. 12 ampoules sont prescrites à raison de 2 par semaine. Au début de mars 1939 ses mains sont en bon état sans prurit.

OBSERVATION n° 13 : Mme Dr..., 43 ans, modiste.

Vient consulter le 3 mars 1939 pour une forte douleur à l'épaule gauche et aussi pour un zona ophtalmique qui dure depuis 2 mois et provoque des crises très douloureuses. Le diagnostic de zona précédemment donné, avait effrayé la malade qui au cours d'une grossesse il y a 9 ans avait eu une acuité visuelle de l'œil droit fortement réduite par albuminurie. Un examen de son œil gauche l'avait rassurée, mais aucun médicament ne la calmait.

L'épreuve de la mobilisation passive et active de son épaule douloureuse sans atrophie musculaire indique une périarthrite scapulo-humérale. 10 injections quotidiennes d'iodophénate de formine sont prescrites.

Après la huitième piqûre les douleurs de l'œil et de l'épaule sont très supportables. 10 autres injections de 0 gr. 50 sont faites une chaque jour.

La malade, fin mars 1939, ne souffre plus, dort bien et a repris ses occupations.

OBSERVATION n° 14 : Duf..., 47 ans, chauffeur.

Consulte le 7 avril 1939 pour une douleur à la nuque, des troubles visuels et des céphalées violentes et fréquentes.

Il est facilement essoufflé, les pressions artérielles sont : maxima 24, minima 10.

Les réflexes sont normaux, le malade dit ne pas avoir contracté la syphilis.

A l'auscultation du cœur on trouve un léger souffle systolique rapeux. Une radioscopie montre la crosse de l'aorte légèrement augmentée de volume.

L'examen du sang révèle B. W. et Hecht négatifs.

Vernes (péréthynol)	8
Urée	0 gr. 56
Cholestérol	1,76

Nous prescrivons 12 ampoules d'iodophénate à raison de une par jour, puis 6 ampoules une tous les 2 jours.

Le malade est revu après ce traitement. Il n'a plus de douleurs à la nuque, plus de troubles visuels ni céphalées. La pression artérielle est de 19-11.

Les examens biologiques indiquent :

Urée	0,42
Cholestérol	1,64
Vernes	0

Nous conseillons de faire tous les 6 mois une série de 15 injections (2 par semaine).

OBSERVATION n° 15 : Frap..., 56 ans, magasinier.

Vient consulter le 3 juin 1938 pour céphalées violentes, douleurs musculaires dans les bras et amaigrissement.

Il dit être en traitement depuis mai 1937 à la suite d'un début d'hémiplégie. Il a contracté la syphilis à 32 ans et a été soigné par piqûres intra-veineuses à plusieurs reprises.

Depuis 1 an il a maigri de 8 kilogrammes, n'a plus de forces et distingue mal les objets.

Un examen de sang fait en mai 1937 indique B. W. et Hecht assez positifs. Urée 0 gr. 58.

On lui a fait plusieurs séries de Lipiodol et de septicémine (iodure de formine + urotropine) qui n'ont pas fait varier sa tension artérielle qui était au début du traitement : maxima 25, minima 9 1/2.

Après 4 mois de cette médication elle était de 26/10 1/2

Rien au point de vue pulmonaire.

A l'auscultation cardiaque on constate un faible souffle systolique et diastolique au point d'auscultation des bruits de l'aorte, indiquant une légère insuffisance aortique.

Réflexes un peu diminués. Tension 25/10.

L'examen biologique du sang indique :

B. W. et Hecht	assez positifs
Vernes (péréthynol)	35
Urée	0 gr. 54
Acide urique.....	0 gr. 064
Cholestérol	1 gr. 85

Le repos est indiqué avec 20 minutes de marche par jour pendant 1 mois.

20 injections d'iodophénate de formine sont prescrites, 10 à raison d'une chaque jour en intra-musculaires profondes et les 10 autres une tous les deux jours.

Le malade est vu après ce mois de traitement ; ses douleurs musculaires sont très atténuées, ses maux de tête très espacés ; il a repris 2 kilogrammes, sa dyspnée d'effort a en partie disparue. Tension 20,5 maxima, 11 minima.

15 injections sont encore faites pendant le mois d'août.

Au milieu de septembre 1938 la situation est la suivante : le malade a presque retrouvé son poids normal, il ne souffre plus de céphalées, la mobilité de son bras est parfaite, la tension est de 18/11, il peut reprendre son travail habituel.

L'examen biologique du sang donnait les renseignements suivants :

B. W. et Hecht	négatifs.
Vernes (péréthynol)	5
Urée	0 gr. 40
Cholestérol	1 gr. 58

Une série de 12 ampoules à raison de 3 par semaine est faite tous les 3 mois.

En juillet 1939 il se trouvait bien et n'avait pas depuis octobre 1938 perdu une seule journée de travail.

CONCLUSIONS

Dans l'iodothérapie, il y a lieu de distinguer entre les iodures alcalins et les iodures d'ammoniums quaternaires tels que ceux dérivant de l'hexaméthylène tétramine, qui peuvent eux-mêmes se diviser en deux groupes : les ammoniums quaternaires simples et les ammoniums quaternaires composés dont nous avons spécialement entrepris l'étude.

I. — Les iodures alcalins ne sont pas antiseptiques et ne possèdent pas d'action vasomotrice aux doses habituelles. Ils sont considérés comme des anti-algiques.

II. — Les iodures d'ammoniums simples de l'hexaméthylène amine (iodures d'éthyle formine et de méthyle formine) ont un pouvoir antigénétique qui est 6 à 7 fois inférieur à celui du phénol et de l'acide salicylique.

Comme les iodures alcalins ils n'ont pas d'action sur les vaso-moteurs. S'ils sont souvent efficaces dans certaines algies et arthropathies dégénératives

(arthroses), ils n'influencent pas sensiblement les arthrites inflammatoires, les polysynovites et les affections cardiovasculaires.

III. — 1^o Les dérivés iodo-salicylés et iodo-phénolés de la formine, étudiés dans ce travail, présentent les propriétés expérimentales suivantes :

a) Leur pouvoir antiseptique est seulement deux fois et demi moindre que celui du phénol et de l'acide salicylique, mais environ trois fois supérieur à celui des iodures simples de formine.

b) L'action vasomotrice de ces dérivés est manifeste aux doses habituelles.

c) Après injection intramusculaire, ils persistent plus longtemps dans le sang que les autres composés iodés et d'autre part, la glande thyroïde en retient une quantité bien plus élevée que celle fournie par l'apport des autres iodures.

2^o Cliniquement, les dérivés étudiés dans ce travail ont une action analogue à celle des iodures de formine dans les arthropathies dégénératives avec des propriétés antalgiques nettement supérieures.

Dans les arthrites exsudatives et les polysynovites nous considérons le dérivé iodosalicylé de la formine comme le médicament d'attaque et d'entretien qui peut être utilisé sans risques et remplacer avantageusement les sels d'or.

Aussi ce dérivé est-il indiqué sans restriction dans les arthrites inflammatoires provoquées générale-

ment par des troubles de la vaso-motricité, sous des influences diverses.

Dans les manifestations cardio-vasculaires spécifiques ou non, l'iodophénate de formine nous a paru posséder une action sédative plus marquée que le dérivé iodo-salicylé aussi bien sur le névraxe que sur le système neuro-végétatif.

Vu : *Le Doyen,*

TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la Thèse,*

TIFFENEAU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ALDO MASTURZO (Naples). — Variations du pH articulaire dans les arthrites gonococciques, traitées par la vaccinothérapie (*Revue du rhumatisme*, décembre 1938).
- ARMAND-DELILLE LESTOQUOY et HACKER. — Le traitement salicylé dans la maladie de Bouillaud chez l'enfant (*Annales médico-chirurgicales*, septembre-octobre 1938).
- BASCH (J.). — Rhumatisme chronique et profession. L'arthrite du coude provoquée par les outils pneumatiques (*La médecine Sociale*, janvier 1938).
- BOUCHEREAU (P.). — Combinaisons nouvelles de l'hexaméthylène tétramine avec les phénols (*Thèse Doctorat Université*, Paris, 1917).
- BOUCHEREAU (P.). — Action de l'hexaméthylène amine sur les alcoylhalogènes en présence des monophénols (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 octobre 1936 et 16 février 1937).
- BOUCHEREAU (P.). — Contribution à l'étude pharmacologique d'ammoniums quaternaires dérivés de l'hexaméthylène amine (*Bulletin des Docteurs en Pharmacie*, juillet-août 1937).
- BOUCHEREAU (P.). — Observations sur certaines caractéristiques de l'hexaméthylène amine au Codex de 1937 (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 décembre 1938).
- BOUCHEREAU (P.). — Pharmacologie et sort physiologique des dérivés iodés injectables utilisés en thérapeutique (*Communication à la Société de thérapeutique*, 14 juin 1939).
- COSTE, FORESTIER et LACAPÈRE. — Traitement des arthrites (*Presse Médicale*, 2 et 16 mai 1931).

- COSTE et LACAPÈRE. — Les grands syndromes du rhumatisme chronique des jointures — les arthrites — (*Presse Médicale*, 11 mars 1931).
- DANIELOPOLU, DIMITRIU et TANOSCA. — (*Bulletin mensuel de l'office international d'hygiène publique*, année 1937, fascicule n° 1).
- DELEPINE (M.). — (*Thèse Doctorat ès sciences*, Paris 1896).
- DELAUNEY (P.). — (*Thèse Doctorat ès sciences*, Paris 1936).
- GRABER-DUVERNAY (J.). — Déséquilibre vaso-moteur après les traumatismes et dans les rhumatismes chroniques de la racine des membres (*Revista Argentina de Reumatologia*, avril 1938).
- HUICHARD (R.). — Étude pharmacologique et thérapeutique des dérivés iodophénolés de l'hexaméthylène tétramine (*Thèse Doctorat en Médecine*, Lyon 1938).
- LACAPÈRE (J.). — Les douleurs rhumatismales (*Gazette Médicale de France*, 1^{er} juillet 1933).
- LACAPÈRE (J.). — Traitement des arthroses de la hanche (*Monde Médical*, 1^{er} octobre 1935).
- LACAPÈRE, MORLAAS, FENAL. — La périarthrite de l'épaule (*Presse Médicale*, 5 août 1936).
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Introduction à l'histoire de la goutte et du rhumatisme (*Revue du rhumatisme*, décembre 1937).
- LOEPER. — De la sémiologie à la thérapeutique (Doin, éditeur).
- LERICHE (R.). — De la douleur des rhumatismes et sur quelques possibilités nouvelles de son traitement (*Annales Médico-chirurgicales*, septembre-octobre 1938).
- LUTEMBACHER (R.). — Lésions valvulaires et myocardite rhumatismale (*Monde médical*, 15 janvier 1938).
- MORLAAS (J.) et DEBONNESSET. — Considérations pratiques sur la chrysothérapie des arthrites subaiguës et chroniques (*Revue de Médecine*, mai 1937).
- MORLAAS (J.), DEBONNESSET et HAMELIN. — Une nouvelle chimiothérapie des arthrites aiguës, subaiguës et chroniques (*Revue du rhumatisme*, juillet 1938).
- MORLAAS (J.). — Polysynovites chroniques et endocrines (*Archives hospitalières*, janvier 1938).
- MORLAAS (J.). — La thérapeutique iodée dans les rhumatismes (*Annales Médico-Chirurgicales*, septembre-octobre 1938).

- MOURIQUAND (G.) et DAUVERGNE (M.). — Ostéopathies par carence. Évolution des ostéoses et périostéoses par avitaminose C chronique (*Presse Médicale*, 9 juillet 1938).
- PERLES (L.). — Comment diriger le traitement par les sels d'or dans les rhumatismes chroniques (*Bruxelles Médical*, 11 septembre 1938).
- PAYTON et SCHLESINGER (B.). — Recent advances in the study of Rheumatism. (2^e édition 1937 Churchill, Londres).
- RAVAULT (P.-P.), GRABER (J.), DUVERNAY et LÉGER (G.). — Les ostéoporoses rachidiennes douloureuses (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 février 1939).
- RATHERY et CARTIER. — Les injections intraveineuses d'huile iodée (*Société de Thérapeutique*, 9 juin 1920).
- RATHERY et LACAPÈRE. — La chimiothérapie du rhumatisme chronique déformant progressif (*C. R. Conf. du Rhumatisme*, Aix-les-Bains, 1934).
- SABRAZÈS (J.). — Travaux récents sur diverses ostéopathies chroniques ostéolysantes (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 2 janvier 1938).
- SABRAZÈS (J.), GRAILLY (DE), MONTPELLIER (J.), DUBOUCHER (H.). — Les tumeurs des articulations des gaines tendineuses et des bourses séreuses (J.-B. Baillière, éd., 1939).
- SÈZE (DE). — A propos du traitement des algies rhumatismales par la méthode des injections locales (*Revue du Rhumatisme*, mars 1936).
- SÈZE (DE). — Diagnostic et traitement des sciaticques rhumatismales (*La semaine des Hôpitaux*, 1^{er} juin 1937).
- TIFFENEAU (M.). — L'iode et les iodiques (*Monde Médical*, octobre 1923).
- TIFFENEAU (M.) et BOUCHEREAU (P.). — Sur les combinaisons diphenoliques de l'hexaméthylène amine (*Société de Thérapeutique*, décembre 1920).
- TZANCK (A.), LAYANI, SIDI, KLOTZ (P.). — Les rhumatismes de la chimiothérapie (*Presse Médicale*, 27 juin 1936).
- URBAIN (G.). — Sur la coordination des atomes dans la molécule et la symbolique chimique (Hermann et C^{ie}, éd., Paris 1933).
- VILLARET, BESANÇON (JUSTIN) et SCHAPIRA. — Les sels minéraux

- de l'os. Le rôle des éléments minéraux en physiologie et en pathologie osseuse (*Revue du rhumatisme*, juin 1939).
- WEIL (M.-P.). — La douleur de la nuque (*Concours Médical*, 20 février 1938).
- WEIL (M.-P.) et DELARUE. — Les lésions communes aux rhumatismes et à la goutte (*Annales Médico-Chirurgicales*, février 1938).
- WEIL (M.-P.) et POLACK (Ch.). — Le rhumatisme goutteux. (*Revista Argentina de Reumatologia*, juillet 1938).
- WEIL (M.-P.), MASSART (R.), LITICHEWSKY (M^{lle}). — Le rhumatisme fibreux, ses diverses formes (*Revue du rhumatisme*, mars 1939).
- WEIL (M.-P.) et LALANNE (L.). — Contributions à l'étude des ligamentites vertébrales. Du rôle du ligament dans les productions des ostéophytes (*Presse Médicale*, 22 janvier 1938).
- WEIL (M.-P.) et POLACK (Ch.). — Arthrite sacro-iliaque et spondylose rhizomélrique (*Annales Médico-Chirurgicales*, novembre 1938).
- WEISSENBACH (R.-J.) et FRANÇON (F.). — Causes et traitement des rhumatismes chroniques (Doin, éditeur, 1928).
- WEISSENBACH (R.-J.) FRANÇON, (F.) et LIÈVRE (J.). — Les rhumatismes chroniques progressifs il y a 25 ans et aujourd'hui (*L'Hôpital*, avril 1937).
- WEISSENBACH (R.-J.), FRANÇON (F.) et PERLES (L.). — Les injections intra-dermiques d'histamine dans le traitement des rhumatismes (*Revue de Médecine*, mai 1937).
- WEISSENBACH (R.-J.), PERLES et FRANÇON (F.). — La fréquence relative des diverses formes de rhumatismes chroniques (*Bruxelles Médical*, 2 avril 1939).
- WEISSENBACH (R.-J.) et FRANÇON (F.). — Les indications thérapeutiques générales dans les diverses formes de rhumatismes chroniques infectieux (*L'Hôpital*, avril 1939).

